



18 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

12 **Offenlegungsschrift**
10 **DE 101 28 293 A 1**

51 Int. Cl. 7:
A 61 B 5/0402
A 61 B 5/055

21 Aktenzeichen: 101 28 293.1
22 Anmeldetag: 13. 6. 2001
48 Offenlegungstag: 6. 6. 2002

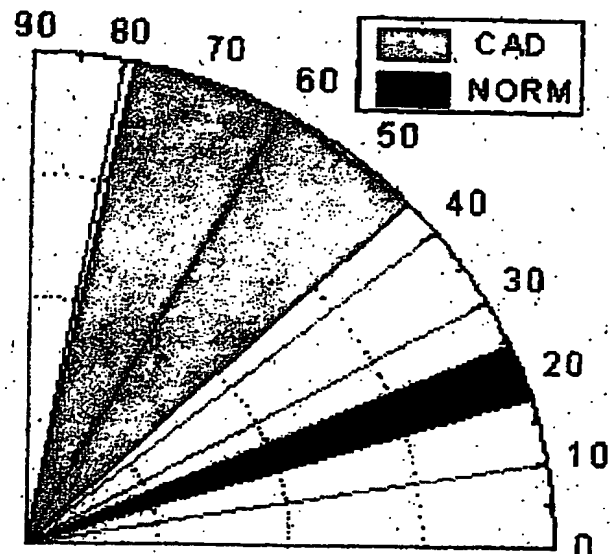
66 Innere Priorität:
100 28 264. 7 12. 06. 2000
71 Anmelder:
SQUID AG, 45145 Essen, DE
74 Vertreter:
Krautzer, U., Dipl.-Phys., Pat.-Anw., 45145 Essen

72 Erfinder:
Steinberg, Fritz, Dr., 46472 Mülheim, DE; Budnyk,
Mykola, Dr., 45145 Essen, DE; Sosnitzky,
Volodymyr, Dr., 45145 Essen, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

54 Verfahren zum Bestimmen eines diagnostisch relevanten Parameters aus elektrokardiographischen und magnetokardiographischen Daten eines Patienten

57 Verfahren zum Bestimmen eines diagnostisch relevanten Parameters aus elektrokardiographischen und magnetokardiographischen Daten eines Patienten. Aus elektrokardiographischen Daten wird die Richtung des elektromotorischen Kraftvektors (EMF-Vektor) des Herzens in wenigstens einem ausgewählten Zeitpunkt des Kardiozyklus ermittelt. Aus magnetokardiographischen Daten wird die Richtung des elektrischen Stromdipol-Vektors (ECD-Vektor) des Herzens wenigstens in demselben wenigstens einen ausgewählten Zeitpunkt des Kardiozyklus ermittelt. Sodann wird der Winkel zwischen der Richtung des EMF-Vektors und dem ECD-Vektor in dem ausgewählten Zeitpunkt des Kardiozyklus ermittelt, der ein Maß für die myokardiale Anisotropie des Herzens des untersuchten Patienten ist. Es hat sich gezeigt, daß bei Patienten mit koronarer Arterienkrankung (CAD) der ermittelte Winkel in dem einen völlig anderen Winkelbereich liegt als bei gesunden Personen.



DE 101 28 293 A 1

BEST AVAILABLE COPY
DE 101 28 293 A 1

Beschreibung

Technisches Gebiet der Erfindung

[0001] Die Erfindung betrifft ein Verfahren zum Bestimmen eines diagnostisch relevanten Parameters aus elektrokardiographischen und magnetokardiographischen Daten eines Patienten. Insbesondere betrifft die Anmeldung ein Verfahren, mittels welchem ein diagnostisch relevanter Parameter bestimmt werden kann, der sich als Maß für das Abweichen der myokardialen Leitfähigkeit des untersuchten Patienten vom Normzustand eignet und der es damit ermöglicht, Herzkrankheiten zu identifizieren, die mit Störungen der Leitfähigkeit einhergehen.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Viele Phänomene der menschlichen Elektrophysiologie werden von elektrischen Strömen begleitet. Insbesondere ist die elektrische Aktivität des Herzmuskels mit einem Fluß geladener Ionen verbunden. Diese ionischen Ströme über die myokardialen Zellen werden durch eine eingepreßte Stromdichte hervorgerufen, die sowohl elektrische als auch magnetische Felder um den menschlichen Thorax erzeugt (siehe z. B. J. Malmivuo und R. Plonsey, Bioelectromagnetism: Principles and Application of Bioelectric and Biomagnetic Fields. – Oxford University Press: NY, Oxford, 1994).

[0003] Heute hat die Elektrokardiographie (ECG), d. h. die Messung der elektrischen Potentiale aus dem Herzen, eine bedeutende Rolle in der klinischen Diagnose und der kardialen Forschung. Klinische ECG-Verfahren, wie z. B. das Standard-Zwölf-Ader-System und das Frank-Vektor-ECG, verwenden als Modell der kardialen elektrischen Quelle einen äquivalenten elektrischen Dipol. Dieser Dipol ist tatsächlich der Vektor der elektromotorischen Kraft (EMF), d. h. das von dem genannten eingepreßten Strom hervorgerufene elektrische Potential. Die EMF wird auch elektrischer Herzvektor (EHV) genannt und erzeugt ohmsche Volumenströme im ganzen Körper. Diese ohmschen Ströme ins Herz hängen von der myokardialen Leitfähigkeit ab (siehe z. B. J. Nenonen, J. Motonen, M. Mäkitarvi: Principles of Magnetocardiographic Mapping. In: Cardiac Mapping. Hrsg.: Shenasa et al.)

[0004] Der erste Nachweis des magnetischen Feldes des Herzens, d. h. ein Magnetokardiogramm (MCG) wurde 1963 berichtet (siehe Baile G. McFee R., Detection of the Magnetic Field of the Heart. – Am. Heart J. – 55. – 1963 – p. 95–98). Jedoch wurde die genaue Bestimmung kleiner biomagnetischer Signale erst nach der Entwicklung der supra-leitenden Quanteninterferometer Anfang der 1970er Jahre möglich. Obwohl sich das MCG-Verfahren noch nicht als klinisches Routineverfahren etabliert hat, wurden viele erfolgreiche Resultate berichtet (Siltanen P.: Magnetocardiography. In: Comprehensive Electrocardiology – Hrsg.: MacFarlane P., Lawrie T. – Oxford: Pergamon Press, 1988, Ch. 38).

[0005] Beim MCG-Verfahren werden ein äquivalenter magnetischer Dipol, der auch magnetischer Herzvektor (MHV) genannt wird, und ein äquivalenter Stromdipol (ECD) verwandt, der der Vektor des genannten eingepreßten Stromes ist. Falls der ECD in ein infinites homogenes Leitungsmedium eingebettet ist, fehlt ein magnetisches Feld. Im realen Fall sind MCG und ECG nicht vollkommen unabhängig. Das MCG hat eine komplementäre Natur zum ECG, da das MCG nur sensitiv ist für die tangentialen Komponenten des ECD. Auf der anderen Seite ist das ECG sensitiv sowohl für die radialen als auch die tangentialen ECD-Kom-

ponenten, und letztgenannte Komponente wird durch einen großen elektrischen Widerstand des umgebenden Lungengewebes verzögert (Stroink G., Moshade W., Achenbach S.: Cardiomagnetism. In: Magnetism in Medicine – Andra W., Nowak H., Eds. – Berlin: Wiley VCH – 1998, p. 136–189).

[0006] Es ist bekannt, daß das Myokardium viele Arten von Anisotropie besitzt. Der erste Grund liegt in dem Unterschied zwischen der transversalen und der longitudinalen Leitfähigkeit der Herzzelle.

[0007] Eine andere Art von Anisotropie wird durch die Spiralnatur der Herzmuskelfasern hervorgerufen.

[0008] Diese Arten der Anisotropie wechseln von einem normalen Subjekt zu einem anderen. Wie dem auch sein, viele Arten von Anisotropie werden bestimmt durch eine

15 Anisotropie der Leitfähigkeit.

[0009] Die Leitfähigkeitsanisotropie wechselt bei gesunden Personen, wechselt jedoch auch aufgrund von Herzstörungen in ausreichendem Maße.

[0010] Im jedem Fall ist das Ziel der ECG- und MCG-Verfahren die Lösung des sog. "inversen Problems" (siehe z. B. B. Hailer et al.: Die Anwendung des Biomagnetismus in der Kardiologie. In: Praktische Kardiologie, Vol. 15, 1995, S. 90–103, deren Inhalt hiermit durch Zitierung zur Offenbarung hinzugezogen wird). Für diesen Zweck benötigt man Kenntnisse über die Nicht-Homogenität und die Anisotropie der Leitfähigkeit des Thorax, der menschlichen Körperteile und deren Formen. Realistische Formen jedes Patienten werden üblicherweise aus Magnetresonanz-Bilddaten gewonnen und mit Hilfe der Grenz-Element-Methode numerisch bestimmt. Die Verfahren sind jedoch komplex und zeitraubend, und die exakte Leitfähigkeit ist unbekannt. Deshalb ist das genaue Lösen des inversen Problems eine sehr schwierige Frage sowohl bei den ECG- als auch bei den MCG-Verfahren (siehe z. B. M. Mäkitarvi, J. Motonen, J. Nenonen: Clinical Application of Magnetocardiographic Mapping. In: Cardiac Mapping. Eds.: Shenasa et al.)

[0011] Um die Verfahren für das inverse Problem zu verifizieren, wurden das Lösen der Zahl numerischer Simulationen und Modellexperimente mit realistischen Phänomenen durchgeführt. In diesem Zusammenhang wurde gezeigt, daß das ECG-Signal nicht-sensitiv für die Anisotropie der myokardialen Leitfähigkeit ist. Im Gegensatz dazu wird das MCG von der genannten Anisotropie beeinflusst.

[0012] Die obigen Resultate deuten darauf hin, daß die myokardiale Anisotropie nicht allein durch ein ECG erkannt werden kann.

[0013] In diesem Sinn ist es notwendig, ECG-Daten mit MCG-Daten zu kombinieren. Es wurde gezeigt, daß der Winkel zwischen EHV und MHV in der QRS-Spitze sehr nahe bei 90° liegt. Es sollte bemerkt werden, daß dann, wenn der Winkel genau bei 90° läge, im MCG verglichen mit dem ECG keine neue Information läge. Wie auch immer, es wurde gefunden, daß dieser Winkel während des QRS-Komplexes merklich variiert, und zwar sowohl von Patient zu Patient (Nousiainen J., Lekkala J., Malmivuo J.: Comparative Study of the Normal Vector MCG and Vector ECG. J. Electrocardiol., 1986, 19 (3), 275–290) als auch bei verschiedenen kardialen Störungen (Nousiainen J.: Behavior of the Vector MCG in Normal Subjects and in some Abnormal Cases. Tampere Univ. Tech., Tampere, Finland, Dr. Tech. Thesis, 1991, pp. 177).

[0014] Mehr noch, die Kombination von ECG und MCG führt zu einer Verbesserung der Sensitivität beider Verfahren im Vergleich zu ihrem separaten Gebrauch. Es wurde gezeigt, daß das Klassifizieren der fünf Patientengruppen sich von 73,7% auf 81,4% verbessert.

[0015] Oben genannte Resultate zeigen, daß der Winkel zwischen MHV und EHV eine neue Information über die

myokardiale Leitfähigkeit enthält. Wie auch immer, in dem oben genannten Ansatz lagen keine signifikanten Verbesserungen. Mit anderen Worten, man sagt nicht mehr aus betreffend die Leitfähigkeit, einschließlich der Frage der Anisotropie. Das ist der Grund, warum der MHV nicht der korrekte Index beim MCG ist, da nur die Multipol-Ausdehnung des kardialen Generators physiologischen Sinn besitzt (siehe z. B. Geselowitz D.: Multipol Representation for an Equivalent Cardiac Generator. Proc. IRE, 48, 75-79). Gemäß dieser Ausdehnung ist der kardiale Generator die Summe der äquivalenten Stromgeneratoren (Dipol, Quadrupol, Octupol etc., wobei ECD der äquivalente Generator der niedrigsten Ordnung ist).

[0016] Ein komplizierterer und deshalb realistischerer Ansatz ist das Verwenden einer großen Anzahl individueller ECD (in einer beschränkten Stromebene) anstelle eines einzelnen ECD. Daneben sollte der äquivalente magnetische Dipol (EMD) in die Rechnung einbezogen werden. Der Grund dafür liegt darin, daß jedes Vektorfeld in einen Wirbel- und einen Flußteil zerlegt werden kann. Die im vorangegangenen Absatz erwähnten Stromgeneratoren spiegeln die "Fluß"-Ströme, das heißt die Ströme, die Schwellen und Senken haben, wieder. Geschlossene oder Wirbelströme werden modelliert durch einen äquivalenten magnetischen Multipol. Der genannte EMD ist der äquivalente magnetische Generator der niedrigsten Ordnung. Der fundamentale Unterschied zwischen ECG und MCG besteht darin, daß das erstere insensitiv gegenüber Wirbelströmen, das heißt magnetischen Generatoren, ist. So wurde gezeigt, daß sich das ECG nach dem Streß-Test (die Herzfrequenz steigt von 60 auf 140 Schläge pro Minute) für die Repolarisationsphase nicht veränderte. Im Gegensatz dazu zeigt das MCG dramatische Änderungen und der EMD ändert seinen eigenen Wert und die Richtung.

[0017] Deshalb ist auf der anderen Seite EMD sehr sensitiv für nicht-pathologische Veränderungen im menschlichen Herzen. Dies ist der Grund, warum es zum Nachweis der myokardialen Leitfähigkeit, insbesondere der Anisotropie hervorgerufen von Herzkrankheiten, nicht verwendet werden kann.

[0018] Deshalb gibt es einen Bedarf für weitere Forschung nach diagnostisch aussagekräftigen Parametern ("Herz-Indizes"), die die Bestimmung von Anisotropien der myokardialen Leitfähigkeit erlauben. Dies ist der Grund, warum das Problem der Entwicklung einer neuen Methode, die eine gute Sensitivität und Spezifiziertheit hinsichtlich der verschiedenen Herzkrankheiten, die von Anisotropieveränderungen begleitet sind, heute sehr aktuell ist. Die vorliegende Erfindung erfüllt den Bedarf für eine solche Methode und besitzt entsprechende Vorteile.

[0019] In dieser Erfindung wird ein neues Verfahren zur Bestimmung der Anisotropie der myokardialen Leitfähigkeit unter Berücksichtigung,

- daß das ECG die myokardiale Anisotropie nicht erkennen kann,
- daß das MCG von der myokardialen Anisotropie beeinflusst ist,
- daß der Winkel zwischen ECG- und MCG-Daten auf Grund von Herzkrankheiten variiert,
- daß die Kombination von ECG und MCG die Sensitivität beider Verfahren im Vergleich zu ihrem separaten Gebrauch verbessert,
- daß der ECD als Modell des kardialen Generators dem MHV vorzuziehen ist,

vorgeschlagen. Der ECD-Vektor wird als Modell beim MCG und der EMF-Vektor wird zur Interpretation der ECG-

Daten verwendet. Die Kombination von ECG und MCG sollte die Sensitivität des genannten Verfahrens erhöhen.

[0020] Das wesentliche der angebotenen Methode besteht darin, daß die Richtung des EMF-Vektors insensitiv gegenüber zusätzlichen Änderungen der Leitfähigkeitsanisotropie ist, die von Herzkrankheiten hervorgerufen werden. Im Gegensatz dazu ändert der ECD-Vektor signifikant seine Eigenrichtung. Das ist der Grund, warum der Grad der Anisotropie von dem Winkel zwischen dem ECD-Vektor und dem EMF-Vektor widerspiegelt wird.

[0021] Die vorliegende Erfindung ist der Entwicklung eines neuen Verfahrens gewidmet, das eine Anzahl von Vorteilen im Vergleich mit herkömmlichen Mustern hat. Insbesondere unterscheidet das vorgeschlagene Verfahren die Gruppe von normalen Subjekten und die Gruppe von Patienten mit koronarer Arterienerkrankung (CAD). Dieses Resultat erlaubt es, das Verfahren zur Identifikation von CAD-Patienten zu verwenden.

Zusammenfassung der Erfindung

[0022] Die vorliegende Erfindung stellt ein neues Verfahren zur Verarbeitung der während klinischer Untersuchungen erhaltenen Daten des menschlichen Herzens zur Verfügung. Dieses Verarbeiten erlaubt es, den Grad der von der Leitfähigkeitsanisotropie hervorgerufenen Anisotropie des Myokardiums zu bestimmen. Bei dem angebotenen Verfahren ist der Grad der Anisotropie charakterisiert durch einen Winkel γ zwischen der Richtung (α) eines Vektors der elektromotorischen Kraft (EMF) und der Richtung (β) eines gleichzeitigen elektrischen Stromdipol-Vektors (ECD) im Herzen. Um den genannten Winkel zu erhalten, werden die elektrokardiographischen (ECG) Daten mit den magnetokardiographischen (MCG) Daten kombiniert.

[0023] Das Verfahren zum Erhalten eines Anisotropiewinkels basiert auf den folgenden Schritten. Zunächst wird eine Zeitfolge des gemessenen ECG-Signals des menschlichen Herzens gemessen. Die Zeitfolge der elektrischen Signale wird gefiltert und dann gemittelt mit dem zu einem Kardiozyklus äquivalenten Zeitintervall. Auf diese Weise wurden sowohl umweltbedingte externe Störungen als auch nicht-korreliertes internes Rauschen stark reduziert. Danach wird die Richtung des EMF-Vektors mit Hilfe des Standard ECG-Verfahrens in jedem Zeitpunkt des Kardiozyklus berechnet.

[0024] Gemäß der vorliegenden Erfindung wird zweitens eine Zeitfolge des gemessenen MCG-Signals des menschlichen Herzens gemessen. Sodann wird das magnetische Signal gefiltert und ebenfalls gemittelt. Danach wird eine Zeitfolge der zweidimensionalen magnetischen Feldverteilungskarten gebildet (sog. Magnetic Field Mapping - siehe z. B. die Ausführungen in Wilfried Andrä, Hannes Nowak (Hrsg.): Magnetism in Medicine, Berlin: WILEY-VCH, 1998, dessen Inhalt hiermit im vollen Umfang durch Zitierung zur Offenbarung hinzugezogen wird). Die Richtung des ECD-Vektors in jedem Zeitpunkt wird mit Hilfe der auf dem Verfahren der magnetischen Momente beruhenden Lösung des inversen Problems berechnet. Das Verfahren der magnetischen Momente ist z. B. beschrieben in der WO 01/20477 A2, deren Inhalt hiermit durch Zitierung zur Offenbarung hinzugezogen wird, und bei Romanovych: Supercurrents: Forward and Inverse Problems. In: Proc. 6th Conf. Superconductive Electronics, Berlin, 1997, Seiten 344-346, dessen Inhalt hiermit durch Zitierung zur Offenbarung hinzugezogen wird, sowie bei Romanovych: Reconstruction of Three-Component Dipoles within Layer. In: Biomedizinische Technik, Band 42, Ergänzungsband 1, 1997, Seiten 227-230, dessen Inhalt hiermit durch Zitierung

zur Offenbarung hinzugezogen wird. Drittens wird die Richtung des ECD-Vektors von der Richtung des EMF-Vektors für jeweils dieselben Zeitpunkte abgezogen, um einen die Anisotropie widerspiegelnden Winkel zu erhalten.

[0025] Das vorgestellte Verfahren gemäß der Erfindung ist bestimmt für die medizinische Diagnose von Herzkrankheiten. Insbesondere ist das Verfahren bestimmt zur Diagnose solcher Herzkrankheiten, die bei verschiedenen Störungen der myokardialen Leitfähigkeit auftreten.

[0026] Die vorliegende Erfindung stellt ein neues Verfahren zum Identifizieren der koronaren Arterienerkrankung (CAD) umfassend die folgenden Schritte zur Verfügung. Zuerst werden die R-Spitze und die T-Spitze des Kardiozyklus ausgewählt. Zweitens werden die Anisotropie-Winkel an ausgewählten Stellen für CAD-Patienten bestimmt. Drittens werden die genannten Winkel mit denjenigen normaler Subjekte zu den selben Spitzen verglichen.

[0027] Gemäß der Erfindung umfaßt die Bestimmung des Anisotropie-Winkels für CAD-Patienten die folgenden drei Schritte. Der erste Schritt ist die Bestimmung der EMF-Vektorrichtung in den R- und T-Spitzen. Der zweite Schritt besteht in der Bestimmung der ECD-Vektorrichtung in denselben Spitzen. Der dritte Schritt besteht im Erhalten des Anisotropie-Winkels in den ausgewählten Spitzen durch Subtraktion der Richtung des ECD-Vektors von derjenigen des EMF-Vektors.

[0028] Ein wichtiger Aspekt der Erfindung besteht darin, daß das Verfahren dazu bestimmt ist, Daten zu verarbeiten, die von dem in medizinischen Kliniken installierten Ein-Kanal-Magnetokardiographen und dem Vektor-Elektrokardiographen gemessen wurden. Insbesondere ist das vorgeschlagene Verfahren darauf gerichtet, diagnostische Apparate zu verwenden, die in nicht-abgeschirmter Umgebung im städtischen Gebiet platziert sind.

[0029] Andere Eigenschaften und Vorteile der Erfindung werden klar aus der folgenden detaillierten Beschreibung der bevorzugten Ausführungsform zusammen mit den beigefügten Zeichnungen, deren Beschreibung beispielhaft die Prinzipien der Erfindung illustriert.

Kurze Beschreibung der Zeichnungen

[0030] Die vorliegende Erfindung wird nun beschrieben mit Bezug auf eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung, die im Wege eines nicht-beschränkenden Beispiels und mit Bezug auf die Figuren der beigefügten Zeichnungen dargestellt wird, wobei

[0031] Fig. 1 die Mittel- \pm -Standard-Abweichungswerte (SE) der Anisotropiewinkel γ in der R-Spitze und

[0032] Fig. 2 die Mittel- \pm -SE-Werte der Anisotropiewinkel γ in der T-Spitze zeigt. Die Winkel für die Gruppe der CAD-Patienten (CAD) und für die Gruppe der normalen Subjekte (NORM) sind jeweils mit grauer bzw. schwarzer Farbe markiert.

Detaillierte Beschreibung der bevorzugten Ausführungsform

[0033] Bei der derzeit bevorzugten Ausführungsform zur Messung elektrischer Herzsignale werden das Vektor-ECG und das Standardverfahren zur Bestimmung der Richtung des EMF-Vektors in der frontalen Ebene in der R- und der T-Spitze verwendet (siehe die Angaben über die obige Prozedur). Um das magnetische Herzsignal in einer nicht-abgeschirmten Umgebung in medizinischen Kliniken zu messen wird der Ein-Kanal-Magnetokardiograph (Modell MCG-1, Hersteller SQUID AG, Essen, Deutschland) verwendet. Die genannte Vorrichtung erlaubt die Registrierung der vertikalen

len magnetischen Feld-Gradienten-Komponente d^2B/dz^2 und eines Referenz-Elektrokardiogramms. Die Signale werden während eines Zeitraums von 30 Sekunden mit der Diskretisierungsfrequenz von 500 Hz kontinuierlich abgetastet.

[0034] Zur Verarbeitung der Signale wurde eine Software entwickelt, die das Abtasten, Filtern, Artefakt-Entfernen und Mitteln erlaubt. Die Software erlaubt die Rekonstruktion magnetischer Feldverteilungskarten und die Bestimmung des ECD-Vektors basierend auf der Lösung des inversen Problems (Romanovich S., Sosnitsky V., Voytovich I.: Investigation of Biomagnetic Field Using 2D Model of Secondary Sources/Proc. 9 Int. Conf. Biomagnetism, Vienna (Austria) - 1996. - p. 455-456).

[0034] In Übereinstimmung mit der Erfindung basiert eine vorgestellte Methode zum Nachweis der myokardialen Leitfähigkeit auf der Feststellung, daß der Grad der Manifestation einer myokardialen Anisotropie durch einen Winkel γ zwischen einer Richtung (α) eines EMP-Vektors und der Richtung (β) eines gleichzeitigen ECD-Vektors im menschlichen Herzen charakterisiert ist. Dann ergeben sich die isotropischen I_0 und anisotropischen I_{\perp} -Komponenten des ECD-Vektors J zu

$$I_0 = J \cos \gamma, I_{\perp} = J \sin \gamma, \tan \gamma = S_{\perp}/S_0 \quad (1)$$

wobei S_{\perp} , S_0 die transversalen und die axialen Komponenten einer myokardialen Leitfähigkeit sind. Deshalb wird der oben genannte Winkel, der die myokardiale Anisotropie reflektiert, gesucht mit dem Ausdruck

$$\gamma = \alpha - \beta \quad (2).$$

[0035] Bei der vorliegenden Ausführungsform der Erfindung wurden die Zeitfolgen des gemessenen ECG- und MCG-Signals aus dem menschlichen Herzen gemessen. Diese Zeitfolgen wurden gefiltert und gemittelt, um das Signal-Rausch-Verhältnis zu verbessern. Dann wurden die Richtungen der EMP- und ECD-Vektoren berechnet. Danach wurde der Wert eines Winkels, der die myokardiale Anisotropie widerspiegelt, erhalten gemäß Ausdruck (2). Wir untersuchten 63 Patienten mit koronarer Arterienerkrankung (CAD) mit und ohne vorausgegangenem myokardialen Infarkt und 35 gesunde Freiwillige. Im ECG und MCG wurden die R- und T-Spitzen im Kardiozyklus ausgewählt.

[0036] Das wesentliche der Erfindung wird klar mit Hilfe der Figuren ausgedrückt. Der Fig. 1 kann man entnehmen, daß in der R-Spitze der Anisotropiewinkel γ in einem Bereich von $20,8^{\circ} \pm 3,3^{\circ}$ (Mittelwert \pm Standardfehler (SE)) für gesunde Freiwillige und innerhalb eines Bereichs von $61,7^{\circ} \pm 17,2^{\circ}$ für CAD-Patienten liegt. Fig. 2 zeigt, daß während der T-Welle der Winkel im Bereich von $18^{\circ} \pm 5,3^{\circ}$ für Gesunde und in einem Bereich von $45,5^{\circ} \pm 13,5^{\circ}$ für CAD-Patienten liegt. Beide Figuren zeigen klar, daß die Anisotropie-Winkel für beide Gruppen signifikant verschieden sind. Darüber hinaus zeigt die Student-t-Test-Analyse, daß beide Gruppen sich unterscheiden mit einem Signifikanzniveau $p < 0,05$ für die R-Spitze und mit $p < 0,1$ für die T-Welle.

[0037] Um das Verfahren zu verstehen, sollte erwähnt werden, daß der Winkel γ von anatomischen Besonderheiten des menschlichen Herzens von einer Person zu einer anderen abhängt. Darüber hinaus variiert er aufgrund von Störungen der myokardialen Leitfähigkeit. Dies ist der Grund, warum die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Diagnose der durch pathologische Änderungen der myokardialen Struktur im menschlichen Herzen hervorgerufenen Herzkrankheiten anbietet.

[0038] Bei dem bevorzugten Ansatz umfaßt das wesentli-

che Merkmal den Gebrauch einer Kombination von ECG- und MCG-Daten. Einzelfall betrachtet geben ECG- oder MCG-Daten prinzipiell nicht die Quantität von Informationen, die notwendig ist, um den Grad der Anisotropie im menschlichen Herzen zu bestimmen. Nur ECG-Daten kombiniert mit MCG-Daten können das Problem der Anisotropie der myokardialen Leitfähigkeit lösen. Der Grund dafür liegt darin, daß das ECG und das MCG zueinander wechselseitig komplementäre Informationen über den elektrischen Herzgenerator geben. Dies ist der Grund, warum die zusammengefaßten Daten der vom menschlichen Herzen erzeugten elektrischen und magnetischen Felder die komplette Information über den elektrophysiologischen Prozeß im Myokardium geben.

[0039] Das wichtigste vorteilhafte Resultat der vorliegenden Erfindung ist, daß der bevorzugte Ansatz potentiell zur Identifizierung von CAD verwendbar ist. Es wird bestätigt durch den hohen Wert der Spezifiziertheit und der Sensitivität. Bei der vorliegenden Ausführungsform liegen die Spezifiziertheit und die Sensitivität bei 85% bzw. 93%. Die Resultate der besonderen Ausführungsform deuten darauf hin, daß der Winkel der Anisotropie bei CAD-Patienten im Vergleich zu gesunden Freiwilligen steigt. Der genannte Anstieg ist bei der R-Spitze (ungefähr das Dreifache) größer als bei der T-Welle (ungefähr das Zweifache). In Übereinstimmung mit der Erfindung, wird der Anstieg bei CAD erklärt durch das Abnehmen der axialen Komponente der myokardialen Leitfähigkeit aufgrund der Existenz von ischämisierten Zonen mit niedrigerer Leitfähigkeit.

[0040] Ein anderer Vorteil des dargestellten Ansatzes basiert darin, daß er verwendet werden kann in den einfachen medizinischen (kardiologischen) Kliniken, die nur mit einfachen ECG- und MCG-Techniken ausgerüstet sind. Die ECG-Ausrüstung muß einen Vektor-ECG-Apparat mit der Standardsoftware zur Bestimmung der Richtung des EMF-Vektors umfassen. Die oben genannte MCG-Technik muß den preisgünstigsten Ein-Kanal-Magnetokardiographen, der in der nichtabgeschirmten Umgebung bei dem hohen Niveau städtischer magnetischer Störungen arbeitet, sowie geeignete Software, die die Bestimmung der Richtung des ECD-Vektors erlaubt, umfassen.

[0041] Man sieht, daß das in dieser Erfindung dargestellte Verfahren einen signifikanten Fortschritt auf dem Gebiet der nicht-invasiven Diagnose der Leitfähigkeits-Anisotropie im menschlichen Herzen darstellt. Der angebotene Ansatz berücksichtigt einen Wechsel des Anisotropiewinkels sowohl aufgrund physiologischer Varianzen als auch pathologischer Störungen der myokardialen Leitfähigkeit. Die besondere Ausführungsform zeigt die Möglichkeit des Gebrauchs des Anisotropie-Winkels als diagnostisches Kriterium zur Identifizierung der CAD.

[0042] Obwohl bei der besonderen Ausführungsform der Erfindung die R- und T-Spitzen des Kardiozyklus verwendet werden, ist die Erfindung nicht darauf beschränkt. Die Verarbeitungsprozedur zur Bestimmung des Grades der Anisotropie kann kompliziert sein. Zum Beispiel kann die Berechnung des Anisotropiewinkels für jeden Zeitpunkt des Kardiozyklus ausgeführt werden.

[0043] Obwohl bei der bevorzugten Ausführungsform der Erfindung das Verfahren nur zur Identifizierung der CAD verwendet wird, ist die Erfindung nicht darauf beschränkt. Die zu diagnostizierende Herzkrankheit kann eine andere als CAD sein. Die notwendige Bedingung besteht im wesentlichen darin, daß die genannte Krankheit Störungen der myokardialen Leitfähigkeit haben sollte, welche zu einer Veränderung des Grades der Anisotropie führen.

[0044] Während bei der bevorzugten Ausführungsform der Magnetokardiograph aus Tief-Temperatur-Supraleitern

besteht und nahe des absoluten Nullpunktes in flüssigem Helium arbeitet, ist die Erfindung nicht darauf beschränkt. Der Magnetokardiograph kann ein Hoch-Temperatur-Magnetokardiograph sein und nahe oder über 77°K betrieben werden. Darüber hinaus kann der Magnetokardiograph ein Viel-Kanal-Magnetokardiograph sein mit einer Ausblendung des Umweltrauschens, und er kann in einer magnetischen und/oder Radiofrequenz-Kammer angeordnet sein. Im Ende braucht der Magnetokardiograph nicht notwendigerweise supraleitend zu sein, sondern kann vielmehr auf Basis irgendwelcher Prinzipien arbeiten. Die wesentliche notwendige Bedingungen besteht darin, daß der Magnetokardiograph die Messung des magnetischen Feldes in einem Gitter, das in der frontalen Ebene über den Herzen plaziert ist, erlaubt.

[0045] Spezielle Ausführungsformen der Erfindung wurden detailliert beschrieben zum Zwecke der Illustration. Es ist klar, daß in der Praxis von einem Fachmann Abweichungen und Modifikationen in der Anordnung und in Details vorgenommen werden können. Insbesondere impliziert die beschriebene Erfindung ein neues Geschäftsverfahren, nämlich den wirtschaftlich interessanten Verkauf von automatisch erstellten Analysen der elektrokardiographischen und magnetokardiographischen Daten. Dieses Verfahren wird hiermit ausdrücklich als zur Erfindung gehörig bezeichnet und in denjenigen Ländern, deren nationales Recht es gestattet, als schutzfähig beansprucht.

Gewerbliche Anwendbarkeit

[0046] Das erfindungsgemäße Verfahren erlaubt es, eine wichtige Arbeitsgrundlage für die Diagnostik des Arztes zu schaffen.

Patentansprüche

1. Verfahren zum Ermitteln eines diagnostisch relevanten Parameters aus elektrokardiographischen und magnetokardiographischen Daten eines Patienten, mit den folgenden Schritten:

- Erfassen elektrokardiographischer Daten des Patienten und Ermitteln der Richtung des elektromotorischen Kraftvektors (EMF-Vektor) des Herzens des Patienten aus den erfaßten elektrokardiographischen Daten in wenigstens einem ausgewählten Zeitpunkt des Kardiozyklus,
- Erfassen magnetokardiographischer Daten des Patienten und Ermitteln der Richtung des elektrischen Stromdipol-Vektors (ECD-Vektor) des Herzens des Patienten aus den erfaßten magnetokardiographischen Daten wenigstens in demselben wenigstens einen ausgewählten Zeitpunkt des Kardiozyklus,
- Ermitteln des Winkels zwischen der Richtung des EMF-Vektors und dem ECD-Vektor in jeweils demselben ausgewählten Zeitpunkt des Kardiozyklus.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Ermitteln der Richtung des EMF-Vektors die Schritte umfaßt:

- Sammeln und Mitteln einer Zeitfolge von ECG-Daten,
- Berechnen der Richtung des EMF-Vektors in ausgewählten Zeitpunkten mit Hilfe des Standard-Vektor-ECG-Verfahrens.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Ermitteln der Richtung des ECD-Vektors die folgenden Schritte umfaßt:

- Sammeln und Mitteln einer Zeitfolge von MCG-Daten,
 - Berechnen der Richtung des ECD-Vektors in ausgewählten Zeitpunkten mit Hilfe der Lösung des inversen Problems.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Richtung des EMF-Vektors und die Richtung des ECD-Vektors zum Zeitpunkt der R-Spitze und/oder der T-Spitze des Kardiozyklus ermittelt werden und der Winkel zwischen den EMF- und den ECD-Vektoren zu den jeweiligen Zeitpunkten ermittelt wird.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der ermittelte Winkel zwischen den miteinander verglichenen EMF- und ECD-Vektoren automatisch mit in einer Datenbank gespeicherten Referenzwinkeln verglichen und anhand dieses Vergleichs in eine von wenigstens zwei Kategorien eingeordnet wird.
6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Ergebnis des Vergleichs automatisch in einer selbstlernenden Datenbank gespeichert wird.
7. Verfahren nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß bei Einordnung des Winkels in eine einem nicht-normalen Zustand entsprechende Kategorie automatisch eine Alarmmarkierung derart gesetzt und den Daten des untersuchten Patienten zugeordnet wird, daß bei der weiteren Be- oder Verarbeitung der Daten des Patienten automatisch ein deutlicher Hinweis auf die Einordnung in die genannte Kategorie ausgelöst wird.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß der ermittelte Winkel auf einer graphischen Ausgabeeinheit dargestellt wird.
9. Computerlesbarer Speicher enthaltend die zur automatischen Durchführung eines Verfahrens nach einem der Ansprüche 1 bis 8 benötigten Befehle.
10. Verfahren zur Ermöglichung des Verkaufs von Analysen elektrokardiographischer und magnetokardiographischer Daten umfassend die Durchführung eines Verfahrens nach einem der Ansprüche 1 bis 8.

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

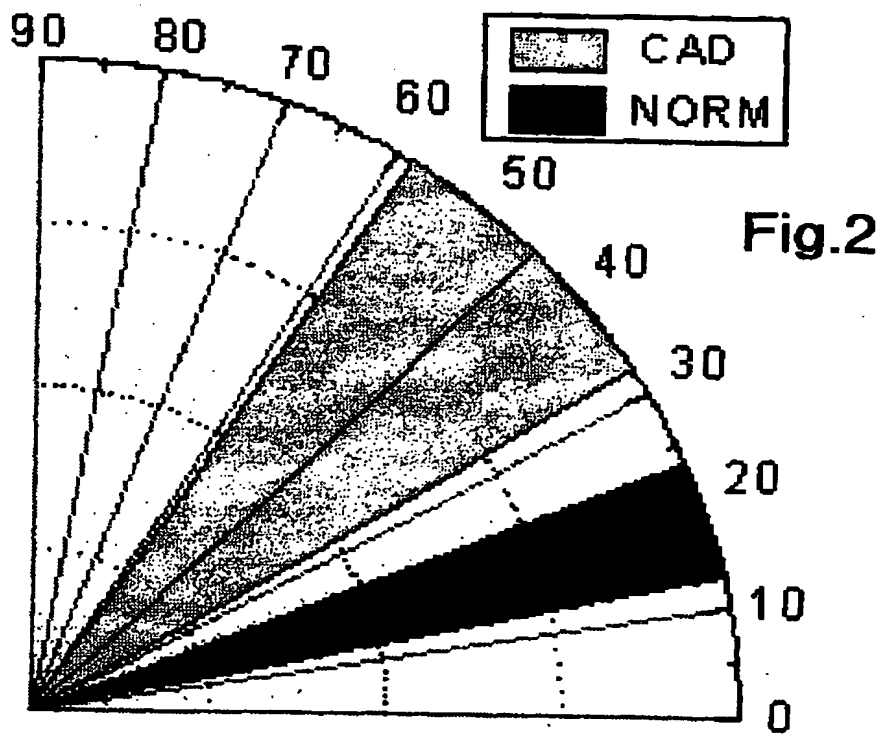
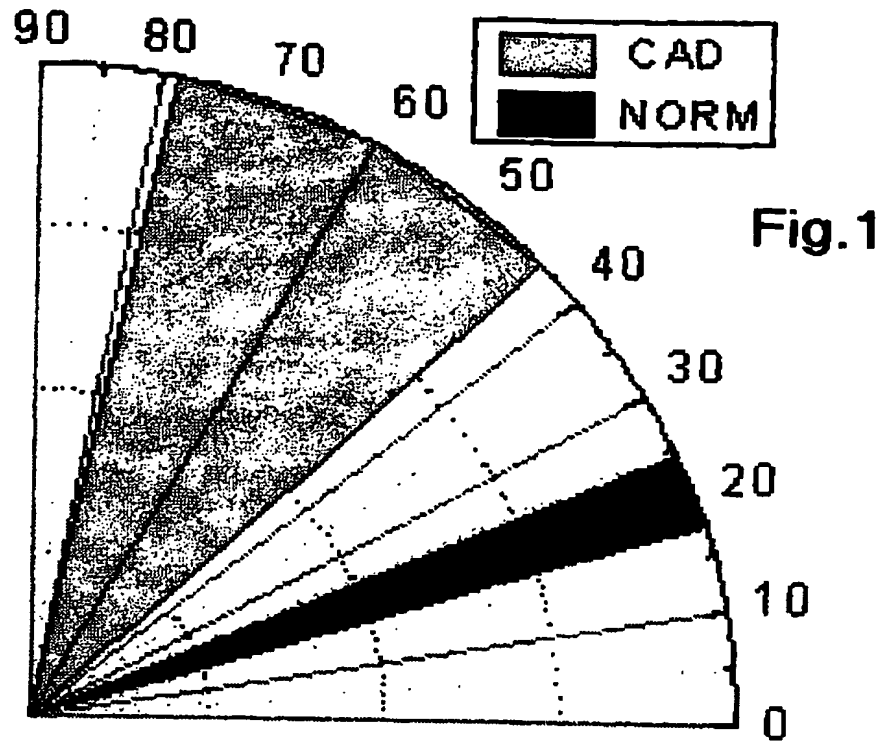
45

50

55

60

65



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.